·论著·

动态监测肺癌患者基因变化规律及其预后意义

薛崇祥[1, 2]，鲁星妤[1]，刘哲宁[1]，董慧静[1]，郑玉敏[1]，崔慧娟[2*]

【摘要】 **背景** 以表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）为代表的靶向治疗显著延长了EGFR突变患者的生存期，且不良反应相对较轻，已成为晚期驱动基因阳性非小细胞肺癌患者首选治疗方式。以基因检测的方式动态监测NSCLC患者治疗进展及进展后的基因突变规律，将有助于为患者提供更切实有效、更长期稳定的个体化靶向治疗指导。**目的** 比较非小细胞肺癌（NSCLC）疾病进展前后的基因突变特征差异，分析动态监测肺癌患者基因规律及其预后意义。**方法** 本研究收集2007年1月—2021年12月于中日友好医院中西医结合肿瘤内科及肺癌中心门诊或住院进行基因检测的NSCLC患者数据，建立肺癌基因检测数据库，记录患者进展前后基因检测的数目和结果。根据基因清除情况分为基因清除型组与非基因清除型组，比较两组的基线特征、生存情况。**结果** 筛选入组并成功随访至临床终点患者共217例。进展前后组织样本总基因突变分布，野生型由70例（32.3%）变化为95例（43.8%），突变型由147例（67.7%）到122例（56.2%），19DEL突变由64例（29.5%）到67例（19.8%），21 L858R突变由74例（34.1%）到64例（24.0%），T790M突变由2例（0.9%）到45例（20.7%），TP53等少见突变或合并少见突变由20例（9.2%）到84例（38.7%）。217例NSCLC患者基因清除型67例，非基因清除型150例。基因清除型与非基因清除型患者除肺病史（P=0.032）及靶向治疗史（P=0.001）比较，差异有统计学意义。基因清除型组与非基因清除型组中位无进展生存期（PFS）分别为9.8个月和11.8个月，差异无统计学意义〔HR=0.89，95%CI（0.66，1.20），P=0.310〕。134例晚期患者基因清除型与非基因清除型中位PFS分别为8.1个月和9.8个月，差异无统计学意义〔HR=0.83，95%CI（0.58，1.19），P=0.359〕。基因清除型组与非基因清除型组中位总生存期（OS）分别为50.5个月和28.5个月，差异有统计学意义〔HR=0.56，95%CI（0.41，0.78），P<0.000 1〕。134例晚期NSCLC患者基因清除型与非基因清除型中位OS分别为45.5个月和24.9个月，差异有统计学意义〔HR=0.55，95%CI（0.37，0.81），P=0.000 2〕。**结论** NSCLC患者疾病进展前后基因突变状态是动态变化的，肺癌进展后患者野生型较突变型显著上升，且经典突变比例下降；伴随突变比例上升。19DEL突变患者进展后出现T790M比例更高。监测基因清除对PFS的预测能力不足，但基因清除型可能预示更长的OS获益。动态监测基因状态的变化有助于及时指导治疗，以达到最佳临床获益。

【关键词】 肺肿瘤；表皮生长因子；表皮生长因子受体抑制剂；基因检测；肿瘤进展；突变规律；生存获益；预后

【中图分类号】 R 734.2 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0833

【引用本文】 薛崇祥，鲁星妤，刘哲宁，等. 动态监测肺癌患者基因变化规律及其预后意义［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0833.［www.chinagp.net］

XUE C X，LU X Y，LIU Z N，et al. Dynamic dynamic monitoring of gene changes and its prognostic value in lung cancer patients tients［J］. Chinese General Practice，2023.

Dynamic Monitoring of Gene Changes and Its Prognostic Value in Lung Cancer Patients

XUE Chongxiang[1, 2]，*LU Xingyu*[1]，*LIU Zhening*[1]，*DONG Huijing*[1]，*ZHENG Yumin*[1]，*CUI Huijuan*[2*]

1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 100029，China

2. Department of Integrative Oncology，China-Japan Friendship Hospital，Beijing 100029，China.

[*]Corresponding author：CUI Huijuan，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：chjzryhyy@sina.com

【Abstract】 **Background** Targeted therapy，represented by epidermal growth factor receptor-targeting tyrosine kinase inhibitors （EGFR-TKIs），has significantly prolonged the survival time of patients with EGFR mutations with relatively mild adverse reactions，and become a prior choice for advanced non-small cell lung cancer （NSCLC） patients with driver genes. Dynamic monitoring of treatment progress and gene mutations in NSCLC patients by means of gene detection will help to

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81873396）；首都卫生发展科研专项（2018-2-4065）；中日友好医院课题项目“（2018-HX-26）

1. 100029 北京市，北京中医药大学研究生院 2. 100029 北京市，中日友好医院中西医结合肿瘤内科

[*]通信作者：崔慧娟，教授/博士生导师；E-mail：chjzryhyy@sina.com

本文数字出版日期：

provide a more effective, long-term and stable individualized targeted therapy for such patients. **Objective** To compare the gene mutations before and after the progression of NSCLC, and to analyze the regularities of gene mutations dynamically monitored and related prognostic value in NSCLC patients. **Methods** NSCLC outpatients and inpatients undergoing genetic tests were selected from Department of Integrated Medicine and Lung Cancer Center of China-Japan Friendship Hospital from January 2007 to December 2021. Their data were collected and used to establish a lung cancer genes testing database. Tissue samples or peripheral blood circulating tumor DNA (ctDNA) before and after progression were obtained for full-coding area detection of lung cancer genes, and the number of gene mutations and testing results were recorded. We divided enrolled patients into gene clearance group and non-gene clearance group, and compared baseline characteristics and survival status between the groups. **Results** A total of 217 cases were enrolled and followed until their clinical endpoint. The total changes in gene mutations in tissue samples before and after the disease progression were as follows: the number of patients with wild type increased from 70 (32.3%) to 95 (43.8%), the number of patients with mutant type decreased from 147 (67.7%) to 122 (56.2%), the number of patients with 19DeL mutation increased from 64 (29.5%) to 67 (19.8%), the number of patients with 21 L858R mutations decreased from 74 (34.1%) to 64 (24.0%), the number of patients with T790M mutations increased from 2 (0.9%) to 45 (20.7%), and the number of those with rare mutations or concomitant rare mutations such as TP53 increased from 20 (9.2%) to 84 (38.7%). Gene clearance group (n=67) and non-gene clearance group (n=150) had significant differences in clinical features except the history of lung disease (P=0.032) and the history of targeted therapy (P=0.001). The median progression-free survival (PFS) of patients in the two groups was 9.8 months and 11.8 months, respectively, with no significant difference [HR=0.89, 95%CI (0.66, 1.20), P=0.310]. The median PFS of 134 patients with advanced NSCLC in two groups was 8.1 months and 9.8 months, respectively, with no significant difference [HR=0.83, 95%CI (0.58, 1.19), P=0.359]. The median overall survival (OS) of patients in two groups was 50.5 months and 28.5 months, respectively, with statistically significant difference [HR=0.56, 95%CI (0.41, 0.78), P<0.000 1]. The median OS of 134 patients with advanced NSCLC in two groups were 45.5 months and 24.9 months, respectively, showing statistically significant difference [HR=0.55, 95%CI (0.37, 0.81), P=0.000 2]. **Conclusion** The gene mutation status before and after disease progression for patients with NSCLC changed dynamically. After the progression, the proportion of wild type increased significantly compared with mutant type. The proportion of classical mutation decreased, but the proportion of concomitant mutations increased. Patients with 19DeL mutations developed a higher rate of T790M after disease progression. Monitoring gene clearance could not help to predict a PFS, but the gene clearance type predicted better OS benefits. Dynamic monitoring of changes in gene status could help guide treatment promptly for optimal clinical benefits.

【**Key words**】 Lung neoplasms; Epidermal growth factor; Epidermal growth factor receptor inhibitor; Genetic Testing; Tumor progression; Mutation rules; Survival follow-up; Prognosis

随着基因检测技术的普及和靶向药物的发展，靶向治疗在非小细胞肺癌（none-small cell lung cancer，NSCLC）综合治疗中也取得显著进展，极大延长了肿瘤患者的生存时间，提高了患者的生活质量[1-2]。但由于当前肿瘤的诊断水平仍相对有限，75% 的患者就诊时已为局部晚期或发生转移，远期生存率差，总体预后不佳[3]。

肺癌患者的基因状态并非一成不变，肿瘤进展前后基因变化可能为肺癌患者的诊治提供参考。肿瘤进化过程中，不同细胞获得不同的基因变异信息并发展成不同的克隆群体[4]。在肺癌靶向治疗中，某些细胞群体由于本身具有的特定基因突变或发生新的基因突变而产生药物抵抗，成为疾病进展的重要机制，从而诱发复发、转移[5-6]。NSCLC 肿瘤进展相关差异基因的发现，以及根据精确基因检测指导下的靶向药物应用，对于患者治疗方案确定、预后预测、提高生存质量和延长生存期等均具有重要意义[7-8]。本研究通过应用基因测序技术对 NSCLC 患者肿瘤进展前后癌症组织样本或外周血 ctDNA 进行肿瘤相关基因突变及基因融合状态分析，探索肿瘤进展前后基因突变规律，并初步揭示这些基因突变发生规律对患者生存获益的预测作用。

1 资料与方法

1.1 病例来源 本研究收集 2007 年 1 月—2021 年 12 月于中日友好医院中西医结合肿瘤内科及肺癌中心门诊或住院进行基因检测的 NSCLC 患者数据，建立肺癌基因检测数据库，记录患者基因检测的数目和结果，筛选满足纳、排标准的患者信息。本研究已经本院伦理委员会同意（伦理号：2018-99-K71），患者均签署知情告知书。

1.2 诊断标准 诊断标准参照《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南（2021 版）》[9]中 NSCLC 诊断标准；肿瘤分期依据国际肺癌研究协会（IASLC）第 8 版分期

标准[10]；病理分型参照2021版世界卫生组织肺癌组织学分类标准[11]。疗效评价参照实体肿瘤疗效评价标准（RECIST）1.1版[12]。患者均为经治疗后诊断为疾病进展（progressive disease，PD）。

1.3 纳入、排除标准 纳入标准：（1）经病理学检查确诊为原发性NSCLC；（2）具备完整的病史资料、2次及以上组织或ctDNA分子病理检测结果；（3）经临床病理或影像学检查，患者经治疗后术后复发或疾病进展；（4）患者年龄18~80岁；（5）根据美国东部肿瘤协作组（ECOG）患者功能状态评分（PS）为0~4分。以上各项均符合者，纳入本研究。

排除标准：（1）患者2周内接受过输血治疗；（2）患者拒绝参加临床试验。符合任意一项，即排除。

1.4 病理及分子检测 若纳入患者存在原发手术样本，则进行常规病理复核基因检测信息，患者病情进展后再次行基因检测。分子检测的DNA提取包括从新鲜活检组织样本中提取基因组DNA和从外周血中抽提纯化ctDNA。组织标本采集包括患者原发或转移肿瘤组织经福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）样本。血液标本采集使用专业Streck BCT管，按照常规采血方式收集血液，避免血液直接冲击管壁，收集足量的外周血液样本10 ml，置于15~30 ℃环境保存。若患者在治疗周期（放疗、化疗等）内，需在患者治疗前或单次治疗2周后采血。对于常规肺癌患者检测样本及复检可疑样本可根据实际需要进行特定基因变异的驱动基因分子检测（至少包括EGFR、ALK、ROS1、RET、KRAS、PIK3CA、ERBB2、MET和BRAF基因测序）。

1.5 临床数据收集

1.5.1 临床基线资料收集 入组时收集患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤分期、手术情况、胸膜转移情况、吸烟史、家族史、肿瘤史、肺病史以及至少2次的基因检测结果。所有数据登记在病例报告表（Case Report Forms，CRF）中。吸烟史定义为至少每天吸烟1支，连续1年以上，或已戒烟不足1年者；吸烟史评估采用吸烟指数分级，吸烟指数=每天吸烟支数×吸烟年数，≤200支年为轻度吸烟，>200支年~<400支年为中度吸烟，≥400支年为重度吸烟。饮酒史定义为平均每天饮酒>1个标准饮酒量（1个标准饮酒量相当于45 ml白酒/360 ml啤酒/120 ml果酒），连续1年以上，或已戒酒不足1年者。

1.5.2 数据录入与管理 数据管理员编制数据库，利用Microsoft Excel 2019软件进行数据录入与管理。由两位数据管理员独立进行双份录入并校对，在建立的数据库确定后，由主要研究者、统计分析人员和数据管理人员对数据库进行锁定，最后分析基因检测情况，2018年12月开始分析。

1.5.3 患者随访 自患者签署知情告知书后开始随访，随访频率3个月/次，随访内容包括患者治疗信息、生存信息及不良事件。随访终点为患者临床死亡或研究结束，末次随访时间为2022-07-20。

1.5.4 分组 基因清除型定义[13]为基因动态监测时，由基因突变阳性结果转变为野生型无突变阴性结果，或由野生型无突变阴性结果转变为基因突变阳性结果。根据基因清除情况分为基因清除型组与非基因清除型组。

1.6 统计学方法 使用SPSS 25.0（IBM，USA）和GraphPad Prism 8软件进行统计分析和可视化分析。计数资料以相对数表示，组间比较采用χ^2检验；计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用成组t检验；采用Kaplan-Meier法绘制两组患者生存曲线，采用Log-rank检验进行生存曲线比较。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线特征 共筛选入组NSCLC患者304例，最终成功随访至临床终点217例，年龄（65.1±11.6）岁；临床分早期（Ⅰ~Ⅱ期）48例，中晚期（Ⅲ~Ⅳ期）169例。

表1 进展前后接受两次基因检测的217例NSCLC患者基线信息

Table 1 Baseline characteristics of 217 NSCLC patients receiving two genetic tests before and after progression

临床特征	例数	百分比（%）	临床特征	例数	百分比（%）
性别			吸烟史		
男	95	43.8	无	164	75.6
女	122	56.2	轻度	8	3.7
肿瘤部位			中度	13	6.0
双肺	6	2.84	重度	32	14.7
左肺	115	39.20	饮酒史		
右肺	96	57.95	有	31	14.3
肿瘤分期			无	186	85.7
Ⅰ期	31	14.3	家族史		
Ⅱ期	17	7.8	有	37	17.1
Ⅲ期	24	11.1	无	180	82.9
Ⅳ期	145	66.8	肿瘤史		
是否手术			有	23	10.6
是	123	56.7	无	194	89.4
否	94	43.3	肺病史		
胸膜转移			有	24	11.1
是	86	39.6	无	193	88.9
否	131	60.4			

2.2 217例NSCLC患者基因情况 EGFR突变占67.7%（147/217），ALK突变占0.5%（1/217），无突变占29.0%（63/217）。经典突变（21 L858R和19DEL）占61.8%（134/217），其中21 L858R突变占32.3%（70/217），

19DEL 突变占 29.5%（64/217）；非经典突变占 9.2%（20/217），包括原发性 T790M（0.9%，2/217）、G719X（1.4%，3/217）、20ins（0.9%，2/217）、KRAS 2（0.9%，2/217）、TP53（0.9%，2/217）等，图 1。

共纳入基因检测结果 485 人次，如图 2A 所示，基因检测次数 2 次患者 82.0%（178/217），3 次患者 12.4%（27/217），4 次及以上患者 5.5%（12/217）。基因检测样本来源对比 2B 所示，第 1 次基因检测样本包括外周血 15.2%（33/217）、原发组织 78.3%（170/217）、胸腔积液 5.5%（12/217）、转移灶 0.9%（2/217）；第 2 次基因检测样本包括外周血 60.4%（131/217）、原发组织 35.0%（76/217）、胸腔积液 3.2%（7/217）、转移灶 1.4%（3/217）；第 3 次基因检测样本包括外周血 76.9%（30/39）、原发组织 20.5%（8/39）、胸腔积液 2.6%（1/39）；第 4 次基因检测样本包括外周血 75.0%（9/12）、原发组织 16.7%（2/12）、胸腔积液 8.3%（1/12）。

2.3 进展前后 NSCLC 患者的基因突变结果 进展前 EGFR 总突变率为 67.7%（147/217），EGFR 基因阴性占比 32.3%（70/217）；进展后 EGFR 总突变率为 56.2%（122/217），EGFR 基因阴性占比 43.8%（95/217），见表 2。

表 2 217 例 NSCLC 患者治疗前后样本 EGFR 基因突变对比〔*n*（%）〕

Table 2 Comparison of EGFR gene mutations before and after treatment in 217 patients with NSCLC

进展前	进展后		合计
	阴性	阳性	
阴性	60（27.6）	10（4.6）	70（32.3）
阳性	35（16.1）	112（51.6）	147（67.7）
合计	95（43.8）	122（56.2）	217（100.0）

217 例 NSCLC 患者进展前后基因突变分布，进展前野生型 70 例（32.3%），突变型（包括 19DEL、21 L858R、20 T790M 以及少见突变等）147 例（67.7%），其中 19DEL 突变 64 例（29.5%）、21 L858R 突变 74

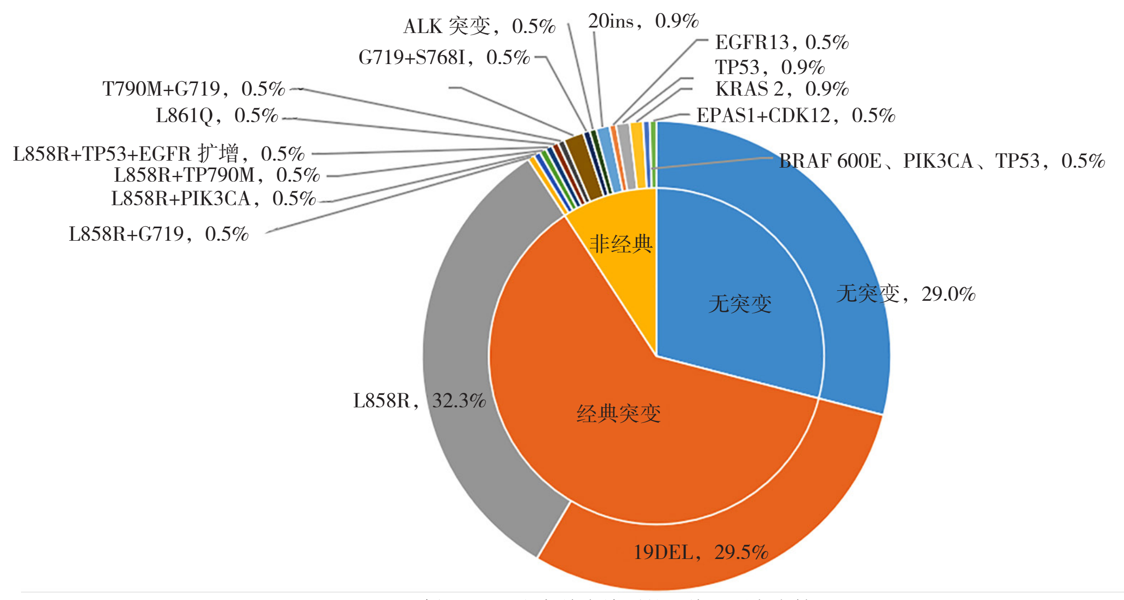
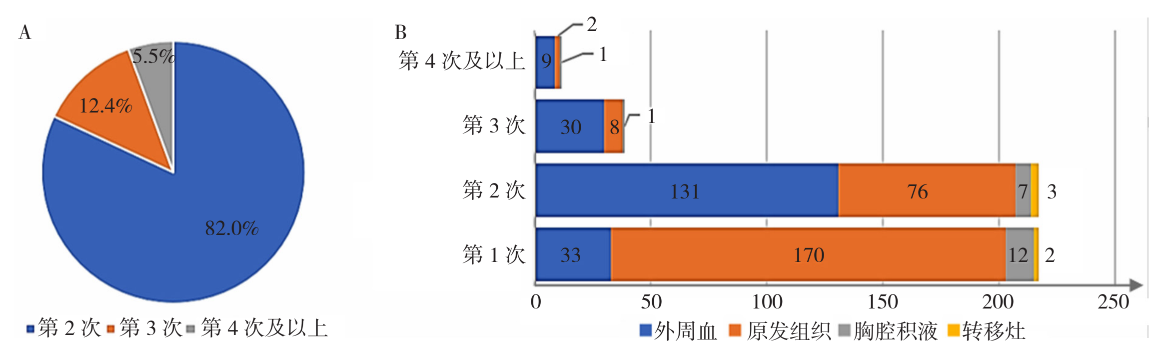


图 1 217 例 NSCLC 患者首次检测的基线基因突变情况

Figure 1 Baseline genetic testing results of 217 patients with NSCLC



注：A 为基因检测次数，B 为基因检测样本

图 2 217 例 NSCLC 患者基因检测情况

Figure 2 Genetic testing results of 217 patients with NSCLC

例（34.1%）、20 T790M 突变 2 例（0.9%），至少有 20 例（9.2%）患者为少见突变或合并少见突变；进展后野生型 95 例（43.8%），突变型 122 例（56.2%），19DEL 患者 67 例（19.8%），21 L858R 突变 64 例（24.0%），20 T790M 突变 45 例（20.7%），少见突变或合并少见突变至少 84 例（38.7%），见表 3。

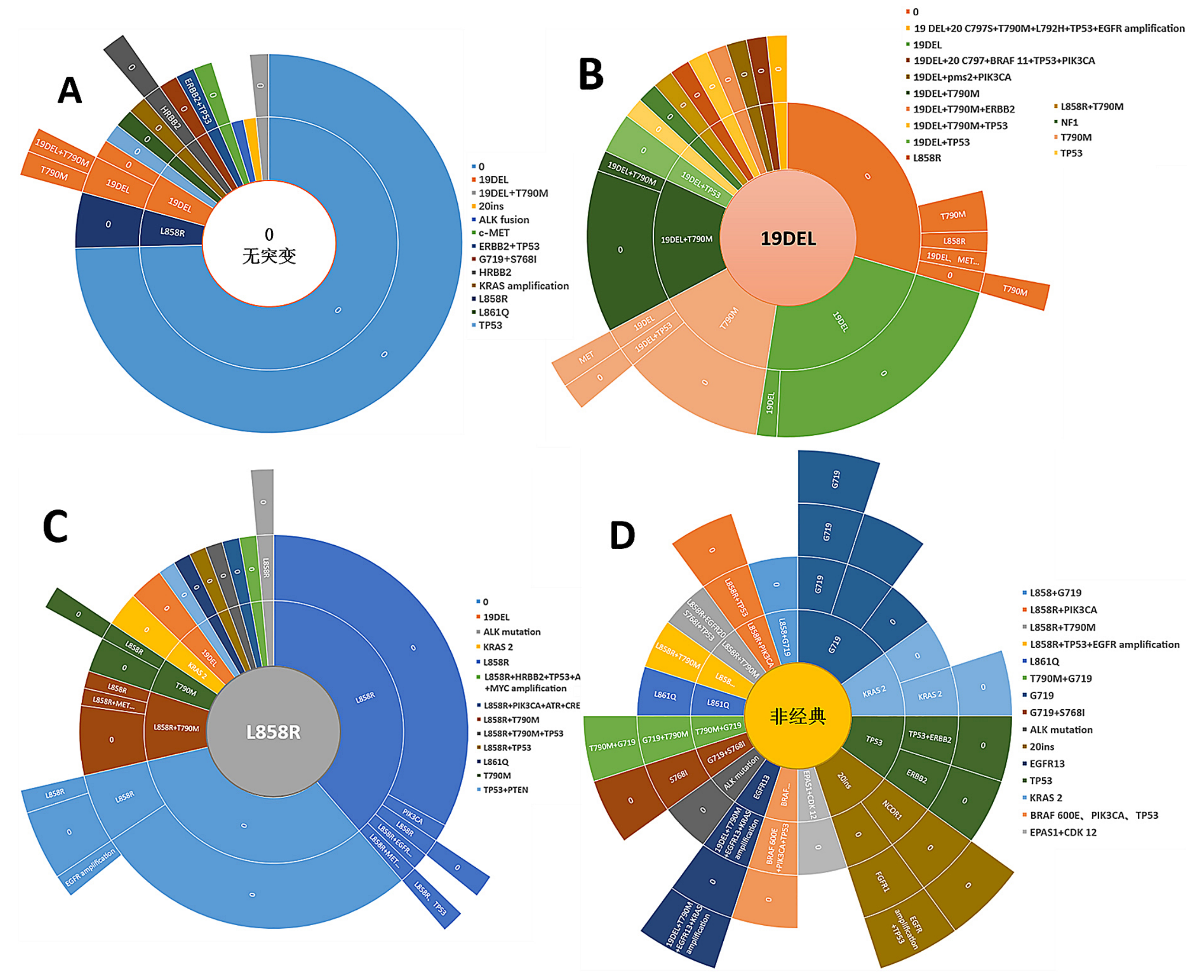
2.4　217 例 NSCLC 患者多次基因突变结果　首次基因检测为野生型患者中（图 3A），进展后再次检测结果为野生型占 74.6%（47/63），发展为 21 L858R 突变占 4.8%（3/63），发展为 19DEL 突变占 6.3%（4/63），且 19DEL 突变之后可合并 20 T790M 突变（4.8%，3/63）。进展后少见突变占比情况：TP53 占 3.2%（2/63），ERBB2 占 3.2%（2/63）。

首次基因检测为 19DEL 突变患者中（图 3B），进展后转化为野生型患者占 48.4%（31/64），转化为 21 L858R 突变患者占 3.1%（2/64），仍存在 19DEL 突变患者占 46.9%（30/64）。进展后 20 T790M 突变占 39.1%（25/64），18.8%（12/64）为 20 T790M 突变合 19DEL 突变，17.2%（11/64）为单纯 20 T790M 突变。

表 3　217 例 NSCLC 患者进展前后 EGFR 基因突变分布〔n（%）〕

Table 3　Distribution of EGFR gene mutations from 217 NSCLC patients before and after treatment

突变状态	进展前	进展后	χ^2 值	*P* 值
野生型	70（32.3）	95（43.8）	6.11	0.013
突变型	147（67.7）	122（56.2）	6.11	0.013
19 DEL	64（29.5）	43（19.8）	5.47	0.019
21 L858R	74（34.1）	52（24.0）	5.41	0.02
20 T790M	2（0.9）	45（20.7）	42.1	<0.001
少见突变	20（9.2）	84（38.7）	51.8	<0.001



注：A 为首次检测无突变人群，B 为首次检测 19DEL 突变人群，C 为首次检测 21 L858R 突变人群，D 为首次检测为非经典突变人群；旭日图从圆心向外，每环代表一次基因检测，最多为 4 次基因检测结果

图 3　217 例 NSCLC 患者基因动态监测结果

Figure 3　Gene dynamic monitoring results of 217 patients with NSCLC

进展后少见突变占比情况：TP53 占 9.4%（6/64），MET 扩增占 3.1%（2/64），PIK3CA 占 3.1%（2/64）。

首次基因检测为 21 L858R 突变患者中（图 3C），进展后再次基因检测的结果显示转化为野生型患者占 32.9%（23/70）；行第三次及以上检测的患者中，转化为野生型占 90.0%（63/70）。进展后转化为 19DEL 突变患者占 1.4%（1/70），仍存在 21 L858R 突变患者占 58.6%（41/70）。进展后 20 T790M 突变占 18.6%（13/70），14.3%（10/70）为 21 L858R 突变合并 20 T790M 突变，4.3%（3/70）为单纯 20 T790M 突变。进展后少见突变占比情况：TP53 占 8.6%（6/70），MET 扩增占 2.9%（2/70），EGFR 扩增占 2.9%（2/70），PIK3CA 占 2.9%（2/70）。

首次基因检测为非经典突变患者中（图 3D），原发 20 T790M 突变占 5.0%（1/20），继发 20 T790M 突变 15.0%（3/20）。进展前后多次检测中包含 21 L858R 突变患者占 20.0%（4/20）。EGFR 基因 18 G719X 突变占 30.0%（6/20），20 S768I 突变占 10.0%（2/20），20ins 突变占 10.0%（2/20）。其他少见突变占比情况：TP53 占 40.0%（8/20），KRAS 占 15.0%（3/20），EGFR 扩增占 10.0%（2/20），PIK3CA 占 15.0%（3/20）。

2.5　不同分组 NSCLC 患者的临床特征　217 例 NSCLC 患者基因清除型 67 例，非基因清除型 150 例。基因清除型与非基因清除型患者除肺病史（*P*=0.032）及靶向治疗史（*P*=0.001）外，其余临床特征比较，差异均无统计学意义（*P*>0.05），见表 4。

2.6　217 例基因检测 NSCLC 患者的基因突变结果对生存期的影响

2.6.1　基因清除型组与非基因清除型组患者无进展生存期比较　基因清除型组与非基因清除型组中位无进展生存期（Progression free survival，PFS）分别为 9.8 个月和 11.8 个月，差异无统计学意义〔*HR*=0.89，95%*CI*（0.66，1.20），*P*=0.310，图 4A〕。134 例晚期患者基因清除型与非基因清除型中位 PFS 分别为 8.1 个月和 9.8 个月，差异无统计学意义〔*HR*=0.83，95%*CI*（0.58，1.19），*P*=0.359，图 4B〕。

2.6.2　基因清除型与非基因清除型患者总生存期比较

表 4　基因清除型组与非基因清除型组的临床特征比较〔*n*（%）〕

Table 4　Clinical characteristics of 217 patients with NSCLC grouped by the prevalence of geneclearance

临床特征	例数	基因清除型组（*n*=67）	非基因清除型组（*n*=150）	χ^2 值	*P* 值
性别				2.49	0.114
男	95	24（11.1）	71（32.7）		
女	122	43（19.8）	79（36.4）		
年龄				1.09	0.297
<60 岁	69	18（8.3）	51（23.5）		
≥ 60 岁	148	49（22.6）	99（45.6）		
肿瘤部位				0.20	0.905
双肺	6	2（0.9）	4（1.8）		
左肺	115	34（15.7）	81（37.3）		
右肺	96	31（14.3）	65（30.0）		
肿瘤分期				1.00	0.318
早期（Ⅰ～Ⅱ期）	48	12（5.5）	36（16.6）		
中晚期（Ⅲ～Ⅳ期）	169	55（25.3）	114（52.5）		
是否手术				0.34	0.588
是	123	36（16.6）	87（40.1）		
否	94	31（14.3）	63（29.0）		
胸膜转移				3.75	0.053
是	86	33（15.2）	53（24.4）		
否	131	34（15.7）	97（44.7）		
吸烟史				0.65	0.419
有	172	53（24.4）	111（51.2）		
无	45	14（6.5）	39（18.0）		
饮酒史				0.44	0.509
有	31	8（3.7）	23（10.6）		
无	186	59（27.2）	127（58.5）		
家族史				0.90	0.344
有	37	9（4.1）	28（12.9）		
无	180	58（26.7）	122（56.2）		
肿瘤史				0.00	0.961
有	23	7（3.2）	16（7.4）		
无	194	60（27.6）	134（61.8）		
肺病史				4.62	0.032
有	24	12（5.5）	12（5.5）		
无	193	55（25.3）	138（63.6）		
化学治疗				0.218	0.636
有	76	25（11.5）	51（23.5）		
无	141	42（19.4）	99（45.6）		
放射治疗				0.04	0.848
有	26	7（3.2）	17（7.8）		
无	191	60（27.6）	133（61.3）		
免疫治疗				0.001	0.981
有	8	3（1.4）	5（2.3）		
无	209	64（29.5）	145（66.8）		
靶向治疗				11.51	0.001
有	139	54（24.9）	85（39.2）		
无	78	13（6.0）	65（30.0）		
中医治疗				0.03	0.860
有	92	29（13.4）	63（29.0）		
无	125	38（17.5）	87（40.1）		

基因清除型组与非基因清除型组中位总生存期（overall survival，OS）分别为 50.5 个月和 28.5 个月，差异有统计学意义〔HR=0.56，95%CI（0.41，0.78），P<0.000 1，图 5A〕。134 例晚期 NSCLC 患者基因清除型与非基因清除型中位 OS 分别为 45.5 个月和 24.9 个月，差异有统计学意义〔HR=0.55，95%CI（0.37，0.81），P=0.000 2，图 5B〕。

3 讨论

2005 年吉非替尼在国内上市标志着肺癌进入靶向治疗时代，靶向治疗显著延长了 EGFR 突变患者的生存期，且不良反应相对较轻，已成为晚期驱动基因阳性 NSCLC 患者首选治疗方式[14]。但是目前绝大部分的 EGFR-TKIs 中位耐药时间都在 1 年以内，耐药点监测以及后续耐药靶点的治疗是临床亟待解决的问题，也是目前研究热点[15-16]。精准的基因诊断是肺癌患者个体化治疗的前提，肺癌疾病进展相关基因突变的系统研究对于肺癌基础病理、预后预测及诊疗水平的提高等均具有重要意义[17]。本研究纳入 217 例在治疗前后进行基因检测的 NSCLC 患者并成功随访至临床终点，观察并探讨治疗前后 EGFR 及伴随基因突变动态变化的特征。

本研究结果显示，对比前后基因检测结果，疾病进展后野生型较突变型显著上升，且 19DEL、21 L858R 等经典突变比例下降明显；20 T790M 与 TP53 等伴随突变比例均有所上升。20 T790M 作为耐药突变，19DEL 较野生型、21 L858R 突变患者进展后出现 20 T790M 比例更高。对治疗前后是否发生基因清除患者的临床特征进行比较分析，肺病史、接受靶向治疗患者的基因清除率更高。既往研究表明化疗后突变基因下降[18]，可能由于治疗后循环肿瘤细胞释放入血比例下降，导致血液 ctDNA 监测结果为阴性，同时突变基因下降也间接证明治疗有效。本研究对 217 例 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 进行随访。监测基因清除对 PFS 的预测效果差，总 217 例患者组及 134 例晚期患者组的 PFS 均无统计学差异；而对于 OS，两组基因清除型 NSCLC 患者的 OS 明显更长。说明治疗前后 EGFR 基因突变的动态变化，预示更好的治疗效果和生存获益。可见，基因动态监测可协助预测临床治疗疗效。肿瘤分期越晚，负荷越大，因此治疗前的 ctDNA 水平可能越高；如果肿瘤患者对放化疗敏感，那么经过治疗，其 ctDNA 水平就会降低，这提示治疗是非常有效的，这部分患者也可能获得生存获益。另一方面，如果患者本身处于局晚期，但在治疗前 ctDNA 即为阴性，此时的情况则更为复杂：肿瘤仍处于局限位

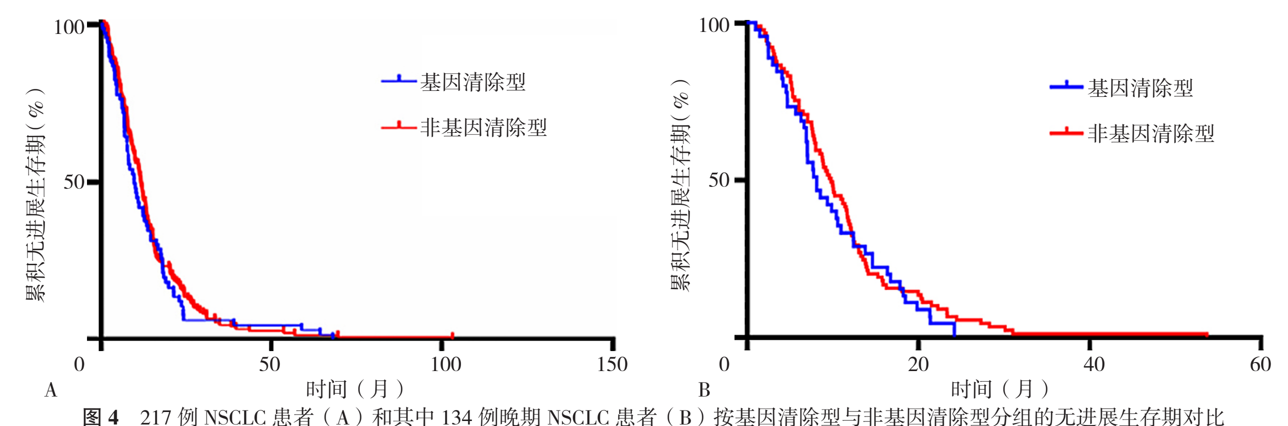


图 4 217 例 NSCLC 患者（A）和其中 134 例晚期 NSCLC 患者（B）按基因清除型与非基因清除型分组的无进展生存期对比

Figure 4 Comparison of progression-free survival between gene clearance and non-gene clearance groups of NSCLC patients

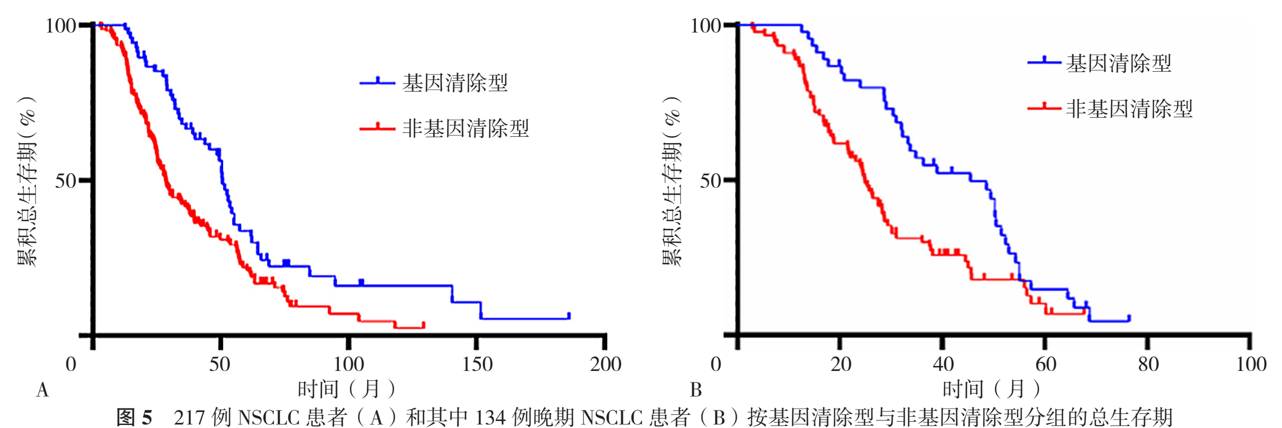


图 5 217 例 NSCLC 患者（A）和其中 134 例晚期 NSCLC 患者（B）按基因清除型与非基因清除型分组的总生存期

Figure 5 Comparison of overall survival between gene clearance and non-gene clearance groups of NSCLC patients

置，ctDNA 未释放到血液中或血液中 ctDNA 无法反映肿瘤的状态[19-20]。

本研究初步揭示基因动态监测在肺癌疾病进展过程中的生存预测作用，发现与 NSCLC 生存获益密切相关的基因变化特点。联合组织样本、ctDNA 样本及优化的 NGS 检测进行真实世界的肿瘤进展突变分析是本研究的创新之处，能确保取得优质的研究成果。随着 NGS 技术的发展和普及，NGS 平台肺癌基因检测的患者比例相对有所提升。本研究数据表明肿瘤进展前后 NGS 检测结果对比，除了 T790M、TP53 等已知常见耐药突变，存在 L792H 等可能的潜在耐药突变，但这部分耐药基因的鉴定及治疗对策尚需进一步研究。

在 NSCLC 中，血浆 ctDNA 通常与肿瘤组织高度匹配，能很好地反映患者的肿瘤负荷，已被证实是组织检测的替代手段，有着与组织检测相当的临床指导价值[16,18]。虽然目前指南推荐优先使用肿瘤组织石蜡标本进行基因检测，但有相当一部分人不能获得组织或细胞学标本，则推荐血液 ctDNA 活检，以弥补肿瘤组织样本不足和不可及性[19]。另外，本研究仍存在一定的局限性，如基因检测方法差异性和样本异质性，所以未能评价特定基因突变在肺癌疾病进展诊断治疗及预后分析中的潜在临床意义。因此，有必要进行大型队列研究，以准确确定组织和 ctDNA 基因检测在预后评估及预测中的价值。

综上所述，NSCLC 患者治疗前后基因突变状态是动态变化的。肺癌进展后患者野生型较突变型显著上升，且 19DEL、21 L858R 等经典突变比例明显下降；T790M 与 TP53 等伴随突变比例均有所上升。19DEL 较野生型、21 L858R 突变患者进展后出现 T790M 突变的比例更高。监测基因清除对 PFS 的预测能力不足，但基因清除型可能预示更长的 OS 获益。在治疗过程中动态监测基因状态的变化，根据基因状态的改变及时调整患者的治疗方案，降低治疗的盲目性，以达到最佳临床获益。

作者贡献：崔慧娟提出概念及项目管理；薛崇祥、鲁星妤、刘哲宁收集临床数据及统计分析；鲁星妤、薛崇祥图表制作；董慧静、郑玉敏数据核对；薛崇祥、崔慧娟原稿写作、审查和编辑写作。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71 (1): 7-33. DOI: 10.3322.caac.21654.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

[3] ZHANG S, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015 [J]. Journal of the National Cancer Center, 2021, 1 (1): 2-11.

[4] 吴兆明，刘平，余玲玲，等．结直肠癌患者循环肿瘤 DNA 定量 KRAS 基因突变的检测［J］．基础医学与临床，2018，38（2）：180-184. DOI：10.16352/j.issn.1001-6325.2018.02.007.

[5] WILLIAMS D S, MOURADOV D, BROWNE C, et al. Overexpression of TP53 protein is associated with the lack of adjuvant chemotherapy benefit in patients with stage III colorectal cancer [J]. Mod Pathol, 2020, 33 (3): 483-495. DOI: 10.1038/s41379-019-0353-2.

[6] 付光明，刘平，吴芳，等．一代 EGFR-TKIs 治疗后进展的晚期 NSCLC 外周血 T790M 突变特征［J］．中华肺部疾病杂志：电子版，2021，14（2）：169-173. DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.02.007.

[7] 金鹏，冯虎，刘倩倩，等．早期非小细胞肺癌高复发风险相关基因的生物信息学分析[J]. 中国生物制品学杂志，2018，31(1)：35-40. DOI：10.13200/j.cnki.cjb.002050.

[8] 刘平，吴羽华，周立娟，等．不同基因分型晚期非小细胞肺癌患者的预后分析［J］．中国肺癌杂志，2017，20（11）：741-750. DOI：10.3779/j.issn.1009-3419.2017.11.04.

[9] 中华医学会肿瘤学分会，中华医学会杂志社．中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南（2021 版）［J］．中华肿瘤杂志，2021，43（6）：591-621. DOI：10.3760/cma.j.cn112152-20210207-00118.

[10] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (1): 39-51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.

[11] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10 (9): 1243-1260. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630.

[12] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45 (2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[13] SONG Y, HU C P, XIE Z H, et al. Circulating tumor DNA clearance predicts prognosis across treatment regimen in a large real-world longitudinally monitored advanced non-small cell lung cancer cohort [J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9 (2): 269-279. DOI: 10.21037/tlcr.2020.03.17.

[14] RODAK O, PERIS-DÍAZ M D, OLBROMSKI M, et al. Current landscape of non-small cell lung cancer: epidemiology, histological classification, targeted therapies, and immunotherapy [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (18): 4705. DOI: 10.3390/cancers13184705.

[15] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389 (10066): 299-311. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8.

[16] 中华医学会病理学分会，国家病理质控中心，中华医学会肿瘤

学分会肺癌学组，等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南（2021 版）［J］. 中华病理学杂志，2021，50（4）：323-332. DOI：10.3760/cma.j.cn112151-20201220-00945.

［17］范夷平，杜名，于夫尧，等. 肺癌驱动基因、检测方法及靶向治疗研究进展［J］. 现代肿瘤医学，2020，28（2）：330-334. DOI：10.3969/j.issn.1672-4992.2020.02.035.

［18］MAO X W，ZHANG Z，ZHENG X X，et al. Capture-based targeted ultradeep sequencing in paired tissue and plasma samples demonstrates differential subclonal ctDNA-releasing capability in advanced lung cancer［J］. J Thorac Oncol，2017，12（4）：663-672. DOI：10.1016/j.jtho.2016.11.2235.

［19］ANAGNOSTOU V，FORDE P M，WHITE J R，et al. Dynamics of tumor and immune responses during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer［J］. Cancer Res，2019，79（6）：1214-1225. DOI：10.1158/0008-5472.CAN-18-1127.

［20］PHALLEN J，LEAL A，WOODWARD B D，et al. Early noninvasive detection of response to targeted therapy in non-small cell lung cancer［J］. Cancer Res，2019，79（6）：1204-1213. DOI：10.1158/0008-5472.CAN-18-1082.

（收稿日期：2022-10-15；修回日期：2023-02-25）

（本文编辑：崔莎）